



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 28 401 T2** 2007.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 223 999 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 28 401.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/02804**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 967 987.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/026718**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **19.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 5/315** (2006.01)
A61M 5/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9912748 13.10.1999 FR

(73) Patentinhaber:

**SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.),
Paris, FR**

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CHERIF-CHEIKH, Roland, 08860 Castelldefels, ES;
AUBERT, Christophe, 08810 Les Roquettes, ES**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR WIEDERHERSTELLUNG EINER THERAPEUTISCHEN SUSPENSION ODER
DISPERSION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Vorrichtung für die Herstellung einer Lösung, einer Suspension oder einer Dispersion, beispielsweise von injizierbaren Formulierungen, zum Zeitpunkt des Gebrauchs, vorzugsweise gemäß einem Verfahren zur Rekonstituierung unter Einwirkung des Vakuums, VAC ("vacuum automatic control") genannt, das Gegenstand einer älteren französischen Patentanmeldung Nr. 96/06886 ist. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung und zum Verpacken dieser Formulierungen in diesen Vorrichtungen, bei dem man dann den festen Teil der Formulierung enthaltenden Behälter dieser Vorrichtungen über die Seite des Kolbens schließt, der ihrer Injizierung oder ihrer Freisetzung nach Rekonstituierung entgegen gesetzt ist.

[0002] Erfindungsgemäß wird die Vorrichtung vorzugsweise als Vorrichtung verwendet, in der ein Teil der Formulierung unter Vakuum verpackt ist und ein anderer aus dem flüssigen Teil des endgültigen Präparats besteht, wobei jeder von ihnen in einem getrennten Behälter verpackt ist, der Teil dieser Vorrichtung bildet.

[0003] Bei therapeutischen Präparaten und insbesondere beispielsweise im Fall von injizierbaren Formen ist es manchmal zweckmäßig, vorzugsweise sogar unerlässlich, die Bestandteile zu trennen. Die Vorrichtung und das Verfahren, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, betreffen insbesondere die Fälle, in denen ein Teil dieser Bestandteile in einer nicht flüssigen Form und ein anderer in einer flüssigen Form vorliegt. Insbesondere können sie auf jedes Lyophilisat von injizierbaren Lösungen, auf ein Pulver oder auf alle anderen festen Formen angewandt werden, die so unter Vakuum verpackt werden, dass sie nach Rekonstituierung eine Flüssigkeit, ein Gel oder eine injizierbare Pastenform bilden.

[0004] Als Beispiel einer Form, die die Bedeutung der Erfindung veranschaulicht, können wir, ohne dass dies gegenüber anderen möglichen Anwendungen begrenzend ist, die injizierbaren Formen heranziehen, in denen ein Teil in trockener oder fester Form vorliegt und ein anderer Teil den flüssigen Injektionsträger bildet.

[0005] Genauer gesagt, der feste Teil enthält im Allgemeinen den Wirkstoff und kann eine lyophilisierte Form sein und der Injektionsträger kann ein wässriges Präparat sein, das dazu bestimmt ist, die trockene Form vor der Injektion zu hydratisieren. Das Ziel ist dabei die Rekonstituierung einer Lösung oder einer Suspension oder auch einer injizierbaren Dispersion.

[0006] Dieser Typ von injizierbarer Form ist weit ver-

breitet und die Gründe, aus denen diese einer gemischten flüssigen Form vorgezogen wird, sind bekannt.

[0007] Insbesondere sind die Probleme der Stabilität oder Kompatibilität der Bestandteile in der flüssigen Mischung zu nennen. Eine solche getrennte Verpackung von Flüssigkeit und Feststoff gestattet zwar eine Verbesserung mancher Punkte wie z.B. der Haltbarkeit der Formulierung in der Zeit bei einer mit ihrer Beförderung und ihrer Lagerung kompatiblen Temperatur, aber diese Anordnung stellt dennoch zahlreiche spezielle Probleme, die insbesondere mit dem Vorhandensein der beiden Untereinheiten verbunden sind.

[0008] Die herkömmliche Lösung für diesen Präparatentyp besteht darin, dass die feste oder lyophilisierte Form in einer Flasche verpackt wird und dann zum Zeitpunkt der Verwendung hydratisiert wird, indem mit einer Injektionsspritze das flüssige Medium mit Hilfe einer Nadel übertragen wird, die durch den Stopfen der Flasche gestochen wird. Nach der Hydratisierung wird die Formulierung im Allgemeinen mit derselben Nadel in die Spritze aufgenommen. Diese Spritze kann zuvor mit der Flüssigkeit aus einer Ampulle oder einer ersten Flasche gefüllt worden sein oder es kann sich bei ihr um eine mit der flüssigen Phase der Mischung vorgefüllte Spritze handeln.

[0009] Dieser relativ komplizierte Arbeitsgang setzt mehrere Male die die Formulierung bildenden Elemente in Bewegung und birgt Gefahren der Kontamination (oder des Kontakts mit der Nadel) sowohl für den Benutzer als auch für den aufnehmenden Patienten. In Abhängigkeit von unwägbar Parametern, wie der Geschicklichkeit oder der Erfahrung der Bedienungsperson, bleibt die Variabilität der Ergebnisse und damit der verabreichten Behandlung nicht vernachlässigbar.

[0010] Bezüglich der Vorrichtung wurde deshalb eine gewisse Anzahl von technischen Lösungen entwickelt, um zu versuchen, die Zubereitung der Formulierung zu vereinfachen und/oder die Gefahren zu verringern.

[0011] Manche technische Lösungen bleiben dem Standardverfahren ziemlich nahe, das von einer Verpackung in mehreren Elementen ausgeht, und bemühen sich lediglich, einen Teil der Gefahren oder des Problems zu verringern. Dies ist insbesondere bei den technischen Lösungen der Fall, bei denen ein Zwischenelement zwischen der Flasche und der Spritze hinzugefügt wird, um die Injizierung und die Gewinnung der Flüssigkeit zu vereinfachen. Beispielsweise ist die Vorrichtung Monovial® von Becton Dickinson oder Vial-Mate® von Baxter zu nennen.

[0012] Dieser Ansatz vereinfacht zwar die Zuberei-

tung zum Zeitpunkt des Gebrauchs kaum und fällt auch nicht unter die Kategorie der vorgefüllten Verpackungen oder Spritzen, aber hat vor allem in den Augen der pharmazeutischen Industrie den Vorteil, dass die Primärverpackung der festen Form in einer Flasche nicht modifiziert wird, die ein bekanntes und anerkanntes Füll- und Verarbeitungsverfahren darstellt, bei dem vorhandene Einrichtungen verwendet werden.

[0013] Zur Vereinfachung dieses Problems gibt es auch Vorrichtungen viel neuerer Art, bei denen im Allgemeinen eine vorgefüllte Verpackung oder Spritze verwendet wird. Beispielsweise kann man die Verwendung von Zweikammerspritzen nennen, die im Allgemeinen mit Umleitungen oder Bypassleitungen ausgerüstet sind, über welche die zwischen den beiden Teilen eines gemeinsamen Behälters bestehenden beweglichen Trennungen deaktiviert werden können. Beispielsweise kann man die Spritzen Hypack liqui-dry® von Becton Dickinson oder die Spritze Lyoject® von Vetter nennen. In diesem Fall ist die bewegliche Trennung ein Kolben, der sich zum Zeitpunkt der Rehydratisierung vor einer in der Wand der Spritze vorgesehenen Umleitung bewegt.

[0014] Diese elegante Lösung besitzt den Vorteil, dass die Elemente der Spritze auf eine einzige Einheitsvorrichtung reduziert werden. Bei der Grundversion dieser Lösung kann bei dem Rekonstituierungsvorgang die Gefahr von Irrtümern oder falschen Manipulationen auftreten; gewisse vorgenommene Verbesserungen können jedoch eine signifikante Verringerung dieser Gefahren erlauben.

[0015] Der größte Nachteil einer solchen Vorrichtung für die pharmazeutische Industrie bleibt damit verbunden, dass in ein und demselben Behälter zwei Bestandteile verpackt werden, von denen der eine flüssig und der andere fest ist und die gewöhnlich überhaupt nicht in gleicher Weise behandelt und/oder sterilisiert werden, und zwar insbesondere dann, wenn der Feststoff durch Lyophilisierung hergestellt wird. Ein anderer Nachteil ist in diesem Fall mit der Größe oder dem Volumen verbunden, das von der Zweikammerspritze in dem Lyophilisator eingenommen wird, das aufgrund des dann für den flüssigen Teil vorgesehenen Teils des Behälters doppelt so groß wie bei getrennten Behältern sein kann.

[0016] Hinzu kommt noch das Stabilitätsrisiko, das mit der Nähe und der Möglichkeit des Kontakts zwischen den beiden Teilen des Behälters durch die bewegliche Trennung bzw. den Kolben hindurch verbunden ist.

[0017] Wegen dieses Problems hat man andere Systeme zur Verpackung in einer einzigen Vorrichtung versucht, bei denen die Verpackung diesmal in zwei voneinander getrennten Behältern vorgenom-

men wird.

[0018] Diesbezüglich ist die Patentanmeldung PCT WO 94/13344 (Meyer) zu nennen, die eine Vorrichtung beschreibt, bei der das Lösungsmittel oder die Flüssigkeit in einer Karpule verpackt ist, die eine Standardkarpule sein kann, und der zweite Teil der Formulierung (der ein Lyophilisat sein kann) in einem geraden Spezialrohr mit geschlossenem Boden enthalten ist.

[0019] Ferner ist die Patentanmeldung EP 298 585 zu nennen, die eine Spritze beschreibt, die aus mehreren ineinander steckbaren Elementen besteht, die zwei vor der Verwendung geschlossene Behälter einschließen, die durch eine Nadel mit zwei Spitzen in Verbindung gesetzt werden können.

[0020] Charakteristisch sind die "Verschlusskolbenventile" genannten Kolben, und insbesondere der Kolben des Rohrs, der Nuten für eine Vorpositionierung bei der Lyophilisierung besitzt, bedeutet auch ein totes Volumen.

[0021] Die Vorrichtung ist dafür ausgelegt, ganz zusammengesetzt zu werden, was bedeutet, dass dieser Arbeitsgang unter aseptischen Bedingungen ausgeführt werden muss oder dass eine gemeinsame Nachsterilisierung von Flüssigkeit und Feststoff vorgenommen werden muss, bei der die Gefahr besteht, dass sie mit einer der Phasen oder mit gegenwärtig geltenden Richtlinien nicht kompatibel ist. Aus diesem Grund löst die Vorrichtung nicht das Problem der Verpackung als Einheit und damit der Behandlung von Zweikammerspritzen als Einheit.

[0022] Aufgrund der fortschreitenden industriellen Entwicklung von manchen Füllverfahren für Standardbehälter oder Standardinhalte und der bekannten Notwendigkeit der aseptischen Herstellung oder der gebräuchlichen Nachsterilisierung wäre es sehr wünschenswert, genau in diesem Fall der Formulierung in zwei Untereinheiten über eine Vorrichtung verfügen zu können, die die Zubereitung zum Zeitpunkt des Gebrauchs vereinfacht und sicherer macht und gleichzeitig den Einsatz von Standardbehandlungen von Untereinheiten bestehender Behälter gestattet. Diese Anforderung beinhaltet vorzugsweise die Verwendung einer vorgefüllten Vorrichtung, bei der problematische Übertragungen vermieden werden. Bei manchen sehr empfindlichen oder hoch entwickelten Produkten ist es wichtig, dass das Schütteln und Bewegungen, die durch diese Übertragungen erzeugt werden, vermieden werden.

[0023] Ein anderer Aspekt des Problems in Zusammenhang mit den Arbeitsgängen des Mischens der beiden Teile der Formulierung und dann des Entgassens (mit der Gefahr der Kontaminierung in Abhängigkeit von dem Ausmaß und der Dauer des Kontakts

mit dem umgebenden Medium) erklärt die Suche nach Vorrichtungen, bei denen diese Mischung vereinfacht wird und, wenn möglich, ohne vorhergehende Öffnung nach außen durchgeführt wird, oder auch nach Vorrichtungen, bei denen die Entgasung vermieden werden kann.

[0024] Die Weise, auf die die Rekonstituierung durchgeführt wird, und insbesondere ihre Ausführungsgeschwindigkeit und die mit der Übertragung und der Entgasung verbundenen Verluste, unabhängig von dem Typ der Vorrichtung, bleiben zufallsbedingte Parameter, die zu unähnlichen Ergebnissen führen können.

[0025] Die französische Patentanmeldung Nr. 96/06886 beschreibt ein Verfahren, bei dem diese Rekonstituierung nach Aktivierung unter der Einwirkung des Vakuums automatisch stattfindet und bei dem der Entgasungsvorgang einfach weggelassen ist.

[0026] Die Anmelderin hat nun vorteilhafte Vorrichtungen erfunden, die alle diese Anforderungen erfüllen, und zwar beispielsweise in der Form einer Anordnung in Form einer Spritze, die der allgemein bekannten Spritze sehr nahe kommt, bei der dieselben therapeutischen Handgriffe verwendet werden können und die gängigsten Behälter einsetzbar sind. Diese Vorrichtungen und diese Anordnungen sind dadurch gekennzeichnet, dass der nicht flüssige Teil der zu injizierenden Formulierung in dem Körper der Spritze verpackt ist und der flüssige Rekonstituierungsteil getrennt in einem Behälter verpackt ist, der die Injektionsstange des Kolbens der Spritze bilden kann. Diese Anordnungen werden insbesondere ausgehend von herkömmlichen Behältern ausgeführt, indem das Herstellungs- und Verpackungsverfahren eingesetzt wird, das den anderen Teil der Erfindung bildet und das darin besteht, dass von hinten auf Höhe des Kolbens gefüllt und geschlossen wird.

[0027] Ferner wird das Übertragungssystem zwischen den beiden Teilen durch eine Nadel, ein Rohr oder eine Stange gewährleistet, wobei dieses Element die Besonderheit besitzt, dass es in den Behälter für den nicht flüssigen Teil durch den Kolben hindurch eintritt, der zur Injektion der rekonstituierten Form dient.

[0028] Diese erfindungsgemäßen Vorrichtungen besitzen ferner ein Mittel zur Blockierung des Injektionskolbens, das den Einbau dieses Übertragungssystems in dem Kolben gestattet; das Blockiermittel kann dann deaktiviert werden und gibt auf diese Weise den Injektionskolben frei.

[0029] Schließlich kann die Vorrichtung einen Mechanismus aufweisen, durch den das Übertragungssystem nach Eindringen in den Kolben vor der Injek-

tion zurückgezogen wird, um die Dichtheit des die zu injizierende Formulierung enthaltenden Behälters wieder herzustellen.

[0030] Dieses Zurückziehen ist beispielsweise gemäß der im Nachstehenden ausführlich beschriebenen Vorrichtung mit der Entriegelung des Injektionskolbens kombiniert.

[0031] Eine gewisse Anzahl von anderen genaueren, abgeleiteten oder gleichzeitig möglichen Anwendungen der erfindungsgemäßen Vorrichtungen wird in den folgenden ausführlicheren Beschreibungen erläutert.

[0032] Die Vorrichtungen und Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung können auf vorteilhafte Weise arbeiten, indem ein Rekonstituierungsverfahren verwendet wird, das direkt eine Injektion ohne vorhergehende Entgasung gestattet. Nach der Rekonstituierung ist die Formulierung unmittelbar bei dem atmosphärischen Druck verwendbar, ohne Gefahr von Überdruck (oder Unterdruck); es tritt also keine Gefahr der versehentlichen Nebel- oder Strahlbildung des Produkts zum Zeitpunkt seines Anschlusses an die Injektionsnadel auf. Dies, verbunden mit dem Wegfall einer Entgasung, schließt ernste Gefahren aus, wie die Kontaminierung im Kontakt mit dem umgebenden Medium und die Gefahr von versehentlichen Stichen, da die Nadel nicht mehr vor dem Einsetzen an der freien Luft manipuliert werden muss. Man kann sogar vorteilhafterweise diese Nadel mit der rekonstituierten Formulierung erst nach ihrer Einführung in den Körper verbinden, was die Durchführung des Venentests durch einfache Visualisierung des anderen Endes der Nadel nach dem Einsetzen gestattet.

[0033] Einer der gebräuchlichsten Behälter, der den bestehenden Standardisierungsanforderungen entspricht, ist die Karpule oder Injektionskartusche, die an einem Ende mit einem herkömmlichen Kolben und am anderen Ende mit einem Hals endet, der durch einen Deckel oder Septum oder durch einen Stopfen geschlossen und mit Hilfe einer Metallkapsel verfalzt ist.

[0034] Ferner können die erfindungsgemäßen Vorrichtungen auf vorteilhafte Weise für ihre beiden Behälter derartige Standardkarpulen sowie die bestehenden Kolben und Stopfen verwenden. Für ihre beiden Behälter können die Bedingungen der Füllung und der Sterilisierungsbehandlung genau die gleichen sein, wie sie im Allgemeinen für diesen Behältertyp verwendet werden.

[0035] Auf diese Weise liefert die erfindungsgemäße Vorrichtung eine neue und einfache Lösung, die unter anderem den oben genannten Fragen, Problemen und Anforderungen entspricht.

[0036] Außerdem bildet die Verwendung des Systems zur automatischen Rekonstituierung durch Vakuum an sich eine direkte Unversehrtheitskontrolle der den Wirkstoff enthaltenden Primärverpackung, und zwar des Behälters oder der Karpule. Sein VAC-Betrieb ist eine einzige Gewähr dafür, dass die Asepsis des Behälters während der Lagerung gewahrt geblieben ist. Diese Kontrolle kann mit der Verwendung einer Sekundärverpackung unter Vakuum kombiniert sein, die dieselbe Kontrolle für die Gesamtheit der Vorrichtung gewährleistet und gegebenenfalls gestattet, die Kontrolle des Vakuums für die Dauer der Lagerung abzulösen.

[0037] Die folgenden Beschreibungen (allgemeine und ausführlichere anhand der Figuren) zeigen nur einige vorteilhafte Beispiele von Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die gemäß anderen, ebenfalls von der Erfindung gedeckten Merkmalen verwendet werden kann. Zusätzlich zu einer ausführlich beschriebenen möglichen Vorrichtung werden hierbei auch manche andere Alternativen beschrieben.

[0038] Diese erfindungsgemäße Vorrichtung kann mit Hilfe einiger geringfügiger Änderungen, aber immer nach denselben mechanischen Prinzipien für zahlreiche unterschiedliche Anwendungen im Bereich der Injektionsspritze wie in anderen therapeutischen Bereichen verwendet werden. Zu diesen anderen möglichen Anwendungen, wie beispielsweise der Verwendung als Injektionsfüller, werden Angaben gemacht, soweit sie mit der Erfindung in Zusammenhang stehen.

[0039] Bei dem beschriebenen Beispiel und gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung wird die Vorrichtung mit einer vollkommenen Trennung beider Behälter dargelegt, und zwar des Behälters, der die nicht flüssigen Elemente (im vorliegenden Fall Lyophilisat) enthält, und desjenigen, der die flüssigen Elemente (im vorliegenden Fall das wässrige Medium zur Wiederherstellung einer Suspension) enthält. Mit anderen Worten, es besteht keine Verbindung durch ein körperliches Element zwischen den beiden Behältern vor der Verwendung.

[0040] Diese Behälter können im Übrigen vorteilhafterweise getrennt und einzeln verpackt sein. Wie erläutert wird, ist es jedoch möglich, die Vorrichtung in einer Voranordnung vorzusehen, bei der die beiden Untereinheiten kombiniert oder sogar in ein und derselben Verpackung eingeschlossen sind.

[0041] Der Verfahrensaspekt der Erfindung betrifft die besonderen Merkmale der Zubereitung und der Verpackung, die mit der Verwendung von Standardbehältern verbunden sind und die durch die Verwendung der Vorrichtung insbesondere im Zusammenhang mit der Lyophilisierung ermöglicht werden.

[0042] Selbst wenn die erfindungsgemäße Vorrichtung mit anderen Typen von Behältern und insbesondere mit Glasrohren ausgeführt werden kann, verwendet man bei der vorteilhaften Ausführungsform der Vorrichtung, die ausführlich beschrieben wird, als Behälter zwei Standardkarpulen mit einem Fassungsvermögen von beispielsweise 2,25 und 3,15 ml.

[0043] Die Karpule, die den nicht flüssigen Teil, im vorliegenden Fall das Lyophilisat, enthält, bildet den proximalen Behälter, der im Inneren der Vorrichtung und direkt in Kontakt mit der Austrittszone der Injektionsnadel gelegen ist. In diesem proximalen Behälter, der im Allgemeinen den Wirkstoff des Präparats enthält, rekonstituiert sich die zu injizierende Formulierung, die sich damit nach der Zusammenstellung bei einer zur herkömmlichen Verwendung von Injektionskarpulen äquivalenten Form genau vor der doppelspitzigen Nadel befindet.

[0044] Die den flüssigen Teil oder das wässrige Injektionsmedium enthaltende Karpule bildet den distalen Behälter der Vorrichtung. Sie befindet sich am anderen Ende der Injektionsvorrichtung und dient auch als Kolbenstange bei der Injektion des Präparats durch die Spritze, die sie mit der Einheit bildet. Sie dringt also mehr oder weniger tief in das Innere des Körpers der Spritzenvorrichtung und in das Innere der proximalen Karpule ein.

[0045] Zwischen diesen beiden Karpulen befinden sich die verschiedenen Teile oder Elemente des Verbindungsmechanismus, die an dem Kolben der proximalen Karpule befestigt sein können. Die Einheit wird zuvor im Inneren eines Kunststoffkörpers angeordnet, der gewisse Funktionen führt oder kontrolliert und der die Glasbehälter schützt.

[0046] Dieses äußere Element, das den Körper der von der Vorrichtung gebildeten Injektionsspritze bildet, ist in seinem unteren Teil vorzugsweise von zylindrischer Form und weist in seinem oberen Teil die Fingerauflage der Spritze auf.

[0047] Jedes Teil kann eine getrennte Untereinheit sein, die zum Zeitpunkt der Montage mit dem anderen zusammengebaut wird. Der untere Teil dieses zylindrischen Körpers kann außerdem bei den Arbeitsgängen der Lyophilisierung und der Verpackung unter Vakuum für die Karpule und den Injektionskolben eine Trag- und Führungsfunktion erfüllen.

[0048] Das proximale Ende des unteren Teils trägt die Injektionsnadel, die vorbefestigt sein kann, wie im Nachstehenden dargestellt wird, oder die auf herkömmlichere Weise an einem Ansatz montiert ist, der an diesem proximalen Ende befestigt wird. Dieses Ende kann also vorteilhafterweise ein drittes äußeres Element bilden, das an dem unteren Teil befestigt ist.

[0049] Die Vorrichtung wird also im Nachstehenden mit einer spezifischen Lösung mit einer vormontierten Nadel und einer Verriegelungskappe beschrieben, die jede Gefahr der Aktivierung vor der Rekonstituierung der Formulierung ausschließt. Es ist natürlich auch möglich, diese Vorrichtung mit jeder anderen Nadel und insbesondere mit nicht vormontierten Nadeln zu verwenden, beispielsweise mit Nadeln vom herkömmlichen Typ, die an Spritzen oder Karpulenfüllern verwendet werden.

[0050] Ferner kann die Vorrichtung in Abhängigkeit von anderen Anwendungen (Infusion, Ophthalmologie usw.) mit einem Verbinder oder einer Übertragungsnadel, einem Tropfenspender oder einem Spray kombiniert sein.

[0051] Auf der distalen Seite behält die ausführlich beschriebene Lösung die Flüssigkeitskarpule als Kolbenstange bei. Beispielsweise in dem Fall eines Injektionsfüllers kann die Einheit des Körpers der Vorrichtung den proximalen Teil des Füllers bilden, wobei es möglich ist, vorzusehen, dass die distale Karpule nach der Rekonstituierung herausgezogen wird und durch den Dosiermechanismus des Füllers ersetzt wird, der nun den Körper der Vorrichtung schließt.

[0052] Diese Lösung ist wegen der Genauigkeit der rekonstituierten Gesamtdosis und des geringen Volumens in dem Injektionsfüller ohne distale Karpule und Zweikammernkarpule besonders vorteilhaft, was durch die Verwendung der Vorrichtung nach dem VAC-Verfahren ermöglicht wird, was gestattet, den Fall eines Lyophilisats auf den einfachen und herkömmlichen Fall einer Lösung zu reduzieren.

[0053] Aus Gründen der Klarheit und der logischen Abfolge der Arbeitsgänge in einer chronologischen Reihenfolge nach der allgemeinen [Fig. 1](#) der ausführlich beschriebenen erfindungsgemäßen Vorrichtung mit den folgenden Figuren beschreiben wir zunächst die Füll- und Verpackungsverfahren (von denen gewisse Aspekte den zweiten Teil, d.h. das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren, darstellen), bevor die sich daraus ergebende erfindungsgemäße Vorrichtung beschrieben wird. Diese Verfahren entsprechen der Montage der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die sich daraus ergibt, und gestatten die Beschreibung dieser Vorrichtung und der Funktionen der sie bildenden Elemente. Zuletzt wird in den Figuren die Verwendung dieser Vorrichtung beschrieben.

[0054] Die in den folgenden Figuren dargestellte genaue und spezifische Vorrichtung bildet nur eine mögliche Ausführungslösung der Vorrichtung und des Verfahrens gemäß der Erfindung, die in keinem Fall die allgemeine Reichweite der Erfindung begrenzen kann.

[0055] Beispielsweise können die im Nachstehen-

den beschriebenen so genannten Riegelemente durch ein System mit einem Schlüssel oder einem seitlichen Stift ersetzt sein, der den Kolben der unter Vakuum verpackten Karpule nicht nur an seinem Glasansatz, sondern auch an der ihn umgebenden Kunststoffhülse blockieren kann. Dieser Schlüssel kann nach Rekonstituierung nach dem VAC-Verfahren entriegelt werden. Aus Gründen der Einfachheit und aus Gründen des Raums in dem Lyophilisator kann das Schlüsselsystem mit einem abnehmbaren oder unabhängigen Aktivierungshandgriff versehen sein.

[0056] Selbst wenn einer der Vorteile der erfindungsgemäßen Vorrichtungen hinsichtlich der Füllung, der Sterilisierung und der Verpackung die körperliche Trennung der beiden Behälter sein kann, ist es durchaus möglich, sie zuvor zusammenzubauen und zwar entweder nach der Sterilisierung (unter Asepsie) oder vor der Sterilisierung (mit einer Nachsterilisierung der Einheit). Im Falle der zusammengebauten Lösung kann die Flüssigkeitskarpule mit einer Vorrichtung zur Blockierung/Entblockierung in dem Körper der Spritze versehen sein, die ihre versehentliche Manipulation verhindert. Sie kann auch (beispielsweise durch eine Dichtung) den aseptischen Verschluss des Körpers der Spritze gewährleisten.

[0057] Bei der in den Figuren dargestellten Lösung ist es auch möglich, eine Vorrichtung oder ein Element vorzusehen, die bzw. das die Membran oder das Septum der Karpule schützt, und zwar entweder vom Typ Flip-Off oder ein beispielsweise auf dem Rohr abziehbares System, das dieses Septum bis zur Einführung des Halses in den Spritzenkörper schützt. Ferner ist es möglich, auf der Seite dieses Körpers und beispielsweise auf Höhe der Fingerauflage einen beispielsweise abnehmbaren oder durchbohrbaren Schutz vorzusehen, der die Asepsie der Übertragungsnadel schützt.

[0058] Schließlich wird die Vorrichtung bei einer Lösung mit vormontierter Nadel beschrieben. Es ist möglich, die erfindungsgemäße Vorrichtung nur mit einem Stopfen auf der proximalen Seite des Kopfs der Karpule auszubilden; der Stopfen wird hierbei nach der Rekonstituierung der Mischung abgezogen und durch eine Nadel ersetzt, deren Montage über ihren Ansatz das Durchbohren der Membran bzw. des Stopfens der Karpule gewährleisten kann. Dieses Durchbohren kann entweder mit einer zweispitzigen Nadel oder mit einer Kunststoffspitze, einem Element des Ansatzes, mit dem der Kanal mit der Nadel verbunden wird, ausgeführt werden. Zur Beschreibung des allgemeinen Teils der Erfindung betreffend die Vorrichtung und das Herstellungs- und Verpackungsverfahren werden nach dem ausführlich beschriebenen Beispiel weitere Möglichkeiten und ihr Verarbeitungsverfahren zusammengefasst.

[0059] Hierbei wird eine Lösung erläutert, die an die Behandlung unter Asepsis und an kleinere Volumen anpassbar ist. Eine vereinfachte Lösung, die an kleine Volumen und an Injektionsfüller anpassbar ist, wird auch beschrieben. Schließlich wird als Alternative zu der ausführlich beschriebenen Lösung eine Lösung beschrieben, bei der gewisse Automatismen des Mechanismus zugunsten einer allgemeinen Vereinfachung aufgegeben werden. Jedes Mal wird das spezifische Verfahren der Erfindung beschrieben.

Fig. 1 bis Fig. 13

[0060] **Fig. 1** zeigt eine Gesamtansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung nach Einstecken der von der Flüssigkeitskarpule gebildeten Kolbenstange und vor Aktivierung.

[0061] **Fig. 2** und **Fig. 3** sind schematische Darstellungen des gebräuchlichen Füllverfahrens mit der die flüssige Phase enthaltenden Standardkarpule und dann ihres speziellen Zusammenbaus, um dann in der erfindungsgemäßen Vorrichtung verwendet werden zu können.

[0062] **Fig. 4** bis **Fig. 6** veranschaulichen die Schritte des Verpackens der festen Phase der Formulierung in einer Standardkarpule und in dem besonderen Fall einer in einem Lyophilisat in Dispersion befindlichen Form.

[0063] **Fig. 7** zeigt die Schritte des Zusammenbaus des proximalen Teils der Vorrichtung im Bereich der festen oder lyophilisierten Form.

[0064] **Fig. 8** und **Fig. 9** zeigen nach dem Zusammenbau der beiden Untereinheiten der Vorrichtung (und zwar des die Feststoffkarpule enthaltenden Spritzenkörpers und der Stange der Spritze, die die Karpule für die Flüssigkeit ist) die automatische VAC-Rekonstituierung und den Arbeitsmechanismus der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0065] **Fig. 10** zeigt die Injektion der in der erfindungsgemäßen Vorrichtung rekonstituierten Formulierung in den Organismus.

[0066] **Fig. 11** zeigt eine abgewandelte Vorrichtung im Fall eines anderen unter aseptischen Bedingungen verwendbaren Übertragungsmechanismus.

[0067] **Fig. 12** zeigt eine vereinfachte Vorrichtung für kleine Volumen und Injektionsfüller.

[0068] **Fig. 13** zeigt die Anwendung der vereinfachten Vorrichtung im Fall der Formulierung und des Volumens der oben beschriebenen Vorrichtung.

Ausführliche Beschreibung der Figuren

[0069] **Fig. 1** zeigt eine genaue oder spezielle Form der Vorrichtung, die die Herstellung einer medizinischen Lösung oder Suspension, beispielsweise einer Lösung von Peptiden oder Proteinen, oder einer injizierbaren Suspension von PLGA-Mikrokugeln für eine anhaltende Freisetzung eines Wirkstoffs (Retardformen) gemäß dem VAC-Verfahren ausgehend von zwei Basisbehälterelementen, im vorliegenden Fall Karpulen, erlaubt. Insbesondere **Fig. 1** zeigt diese Vorrichtung vor der Rekonstituierung mit eingesetzter distaler Karpule, die als Kolbenstange dient und der Vorrichtung ein sehr ähnliches Aussehen wie eine herkömmliche Spritze verleiht. Diese Version entspricht der Lösung für maximal 2 ml zu injizierendem Volumen; der distale Behälter kann mehr oder weniger gefüllt sein und das rekonstituierte Volumen bestimmen.

[0070] Diese Spritzenvorrichtung umfasst einen ersten Behälter **11**, der aus der Karpule besteht, in der ein Lösungsmittel oder wässriges Medium **12** gespeichert ist, einen zweiten Behälter **13**, der aus der Karpule besteht, in der die feste Form oder das Lyophilisat **14** unter Vakuum verpackt ist, vier Übertragungselemente, und zwar den oberen Schlüssel **15**, den Riegel **16**, den unteren Schlüssel **17** und die Übertragungsnadel **18**, und schließlich eine Hülse **19**, in der sich der Behälter **13** befindet und in die am distalen Ende der eine Kolbenstange bildende Behälter **11** eintritt und an der am proximalen Ende die Injektionsnadel **20** befestigt ist. Es sei bemerkt, dass das Lyophilisat **14**, das bei dem vorliegenden Beispiel einer Suspension von Mikrokugeln entspricht (Retardform), durch jedes Lyophilisat von injizierbaren Lösungen, durch ein Pulver oder durch alle anderen festen Formen ersetzt werden kann, die unter Vakuum verpackt sind, derart, dass sie nach Rekonstituierung eine Flüssigkeit, ein Gel oder eine in der Vorrichtung verwendbare breiige Form bilden können.

[0071] Der erste Behälter **11**, der ein Behältnis oder die distale Karpule und die Kolbenstange der Spritze bildet, wird vorzugsweise getrennt vom Rest der Spritze beispielsweise in einer Einzelverpackung gespeichert und verpackt. Der ganze Rest der Vorrichtung kann vorteilhafterweise zusammen in einer zweiten Verpackung verpackt sein.

[0072] Die Karpule **11** des ersten Behälters, die das flüssige Medium **12** enthält, ist an ihren beiden Enden standardgemäß geschlossen. An ihrem proximalen Ende ist das Verschlussmittel beispielsweise eine Membran oder eine Verschluss Scheibe **21**, die am Hals der Karpule durch Verfalzen einer in ihrer Mitte durchbohrten Kapsel **22** befestigt ist, die beispielsweise aus Metall bestehen kann. Diese Lösung, die der unter anderem in den Dentalkarpulen verwendeten Lösung entspricht, gestattet insbesondere eine

Füllung durch Überfließen, wodurch jedes Auftreten von Luftblasen im Inneren der Flüssigkeit vermieden wird. An ihrem distalen Ende ist die Karpule **11** durch einen Kolben **23** geschlossen, der ein herkömmlicher Injektionskolben beispielsweise aus Kautschuk oder aus Polybrombutyl sein kann. Dieser Kolben besitzt ein Innengewinde **24**, an dem gewöhnlich die Kolbenstange befestigt wird.

[0073] Im Fall der Vorrichtung dient dieses Gewinde **24** zur Befestigung der kurzen Entleerungsstange **25** durch Verschraubung, die die Rekonstituierung durch "Abheben" des Kolbens **23** aktiviert und die Übertragungsnadel **18** durch ihre Füllung nach Durchbohrung der Membran **21** entleert. Die Länge dieser Stange ist von dem Volumen der Flüssigkeit in der Karpule **11** abhängig. Sie ragt aus dieser Karpule über eine Länge hervor, die die Translation des Kolbens **23** über eine Strecke gestattet, die mindestens für die Bewegung der für die Entleerung erforderlichen Flüssigkeitsmenge ausreicht.

[0074] Dieser erste Behälter **11** trägt ferner eine Fingerauflage **26**, die an dem distalen Glasende der Karpule befestigt ist. Diese Fingerauflage ist die Zone, auf die der Daumen bei den Arbeitsgängen der Aktivierung oder der Rekonstituierung zum Zeitpunkt des Gebrauchs drückt. Sie kann die folgenden verschiedenen Funktionen erfüllen: sie beendet die Karpule **11** wie irgendeine Spritze; in ihrer Funktion der Kolbenstange der Vorrichtung vermeidet sie, dass bei dem Druck des Daumens durch die Bewegung des Kolbens **23** eine Hohlraumbildung erzeugt wird, und zwar beispielsweise mit Hilfe von kleinen Öffnungen oder Leckstellen, die unter der Auflagezone gelegen sind und mit dem Inneren der Karpule **11** hinter dem Kolben **23** in Verbindung sind. Sie bietet einen Griff in der Hand bei der Entriegelung des zweiten Behälters **13** nach Rekonstituierung, mit Hilfe einer Bewegung der Einheit **11** nach hinten. Schließlich kann die Fingerauflage **26** zum Verriegeln oder Blockieren des Kolbens **23** und seiner Entleerungsstange **25** nach hinten dienen, um zu verhindern, dass sie von der Karpule **11** abgezogen werden oder dass die Entleerungsstange **25** ausgeschraubt wird.

[0075] Das zweite Element der Vorrichtung, das den Körper der Spritze bildet, umgibt beweglich die Karpule **13**, die den festen oder lyophilisierten Teil **14** der unter Vakuum verpackten Formulierung enthält. Diese Karpule **13** kann auch an ihren beiden Enden standardgemäß geschlossen sein. Das proximale Ende gegenüber der Injektionsnadel kann durch eine Membran oder ein Plättchen verschlossen sein. Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform, die eine Standardbehandlung bei der Lyophilisierung gestattet, ist es durch einen Stopfen **27** geschlossen, der in den Hals der Karpule eingeführt ist. Dieser Stopfen **27** kann eine bessere Abdichtung des Verschlusses und die Aufrechterhaltung des Vakuums in der Kar-

pule **13** gewährleisten; er gestattet gegebenenfalls eine Verringerung der toten Volumen der Injektionskarpule; er kann schließlich wie die herkömmlichen Stopfen der Flaschen von lyophilisierten Formen verwendet werden, d.h. nach Füllung des Mediums positioniert sein, wobei Schlitze oder Leckstellen für die Entfernung der Flüssigkeiten durch Sublimierung bei der Lyophilisierung freigelegt werden, und kann dann die Karpule in dem Lyophilisator unter Vakuum gemäß einem gebräuchlichen Mechanismus verschließen. Diese Standardmöglichkeit ist jedoch nicht diejenige, die in dem erfindungsgemäßen Verpackungsverfahren beschrieben wird.

[0076] Dieses erfindungsgemäße Verpackungsverfahren bildet insofern eine vorteilhafte Ausführungsform, als es gestattet, die Karpule auf Höhe ihres Halses beispielsweise mit einer Membran oder einem Standardplättchen vorzuversiegeln, das durch einen Metallring gefasst ist, und dann sie von hinten zu füllen und zu lyophilisieren, bevor sie mit ihrem herkömmlichen Injektionskolben verschlossen wird. Auf diese Weise sind die Verschlusselemente ganz standardgemäß; man arbeitet ohne Schwierigkeit auf der Seite der größeren Öffnung und vermeidet jedes tote Volumen.

[0077] Die Membran oder der Stopfen **27** sind auf dem Hals durch eine Kapsel **28** gefasst, die aus Metall bestehen kann. Die innere Abschrägung der Injektionsnadel **20** verbindet zum Zeitpunkt der Injektion die Formulierung durch diese Membran oder diesen Stopfen hindurch mit der Nadel.

[0078] An seinem anderen Ende ist der Behälter **13** durch einen Kolben **29** verschlossen, der ein Standardkarpulenkolben aus Gummi oder aus Polybrombutyl sein kann. Dieser Kolben **29** besitzt ein Innengewinde **30** oder jeden anderen Befestigungstyp, der ihn mit einem Teil des Riegels **16** fest verbinden kann, der den Mechanismus zur Verriegelung/Entriegelung mit den Schlüsseln **15** und **17** bildet.

[0079] Im vorliegenden Fall ist die Basis des Riegels **16** beispielsweise auf das Schraubengewinde des Kolbens **29** aufgeschraubt. Dieser Riegel **16** sowie der obere Schlüssel und der untere Schlüssel sind hohl, so dass sie die Übertragungsnadel **18** enthalten können, sie sich bewegen lassen können und ihre Bewegung bei der Aktivierung durch Übertragung der Flüssigkeit steuern können. Die Karpule **11** in ihrer Kolbenfunktion aktiviert diesen Übertragungsmechanismus durch den Teil ihres Halses, der an diesen angeschlossen wird. Der Riegel **16** besitzt an seinem anderen Ende Stützarme, die in der Verriegelungsstellung auf der Glasbasis des distalen Endes der Karpule **13** aufliegen. Diese Basen verhindern, dass der durch das Vakuum in der Karpule erzeugte Druck den Kolben zum Boden mitnimmt.

[0080] Auf den Stützarmen des Riegels ist der untere Schlüssel **17** beweglich. Dieser Schlüssel ist in verriegelter Stellung frei. Bei der Aktivierung durch Eindrücken des oberen Schlüssels **15** ist dieser untere Schlüssel mit dem proximalen Teil des oberen Schlüssels fest verbunden. Zu diesem Zeitpunkt blockieren die Stützarme des Riegels **16** die Eindrückbewegung und ermöglichen nur eine Rückzugbewegung der Einheit Karpule **11** plus Übertragungselemente nach hinten.

[0081] Bei dieser Rückzugbewegung gibt der untere Schlüssel **17** den Riegel **16** durch Verkleben der Arme des Riegels und Blockierung des Übertragungsmechanismus frei und gestattet dann die Injektion.

[0082] Die Übertragungsnadel **18** im Inneren des Übertragungsmechanismus und, genauer gesagt, des oberen Schlüssels **15** besitzt einen Ansatz **31**, der die Aufgabe hat, die Nadel **18** in dem Schlüssel **15** erst nach der Füllung der Nadel mit der Flüssigkeit **12** und vor dem Durchbohren des Kolbens **29** festzuklemmen.

[0083] Für ein vollkommen zuverlässiges Funktionieren der Aktivierung können die Länge, der Durchmesser und der Typ der Abschrägung karpulenseitig und kolbenseitig so optimiert werden, dass die Übertragungsnadel systematisch zuerst durch die Membran **21** der Karpule **11** und erst dann durch den Kolben **29** hindurchtritt. Beispielsweise kann die Nadel auf der Seite der Karpule **11** dünner sein und eine lange, tiefer eindringende Abschrägung besitzen.

[0084] Ebenso kann die Membran **21** zum selben Zweck sowie zur Gewährleistung von mehr Dichtung bei dem Eindringen in die unter Vakuum stehende Kammer dünner als der Boden des Kolbens **29** sein. Dieser besitzt eine Dicke, die ausreicht, um die Abdichtung bei dem Eindringen der Nadel **18** zu gewährleisten, und insbesondere eine Dicke, die größer als die Länge der Abschrägung dieser Nadel auf der Seite des Kolbens **29** ist.

[0085] Der Mechanismus der Entriegelung nach hinten gestattet ferner nach der VAC-Rehydratisierung das Zurückziehen der Nadel **18** aus dem Kolben **29**. Bei der Injektion bleibt die Nadel **18** in dem oberen Schlüssel **15** blockiert und die Blockierung des Mechanismus durch das Zurückziehen oder Verkleben der Arme des Riegels **16** hindert die Nadel **18** daran, wieder den Kolben **29** zu durchqueren.

[0086] Diese Einheit Karpule plus Übertragungselemente ist in dem Gehäuse bzw. der Hülse **19** enthalten, die den Körper der Spritze bildet. Gemäß einer bevorzugten Art der Ausbildung dieser Hülse besteht diese aus drei Untereinheiten, die bei der Montage ineinander verriegelt oder verklinkt werden.

[0087] Der Hauptteil oder zentrale Teil der Hülse **19** enthält die Karpule **13**. An ihrem distalen Ende ist das Ende der Hülse **32** befestigt, das die Fingerauflage der Spritze oder Griff **33** umfassen kann. Dieses Ende kann außerdem den Mechanismus zur Verriegelung und zur Blockierung der Karpule **13** und des Übertragungsmechanismus nach hinten aufweisen, der auf diese Weise jedes Herausziehen nach der Montage verhindert.

[0088] Am proximalen Ende des zentralen Teils **19** ist das Ende bzw. der Stopfen **34** der Hülse befestigt. An diesem Ende wird bei der Ausführungsform von [Fig. 1](#) die Injektionsnadel **20** an ihrem Ansatz **35** befestigt. An diesem Ende **34** kann ferner der Verschluss bzw. die Kappe **36** für den Schutz der Nadel befestigt sein.

[0089] Diese Lösung gestattet die Schaffung einer vollständig ausgerüsteten Vorrichtung, und zwar insbesondere mit einer vormontierten Injektionsnadel, ohne dass bei der Verpackung der Formulierung ein Problem mit der Länge und der Stellung der Nadel besteht.

[0090] Bei der dargestellten Ausführungsform ist diese Kappe durch einen Riegel **37** blockiert, der den Kopf der Karpule **13** zurückhält. Auf diese Weise kann die Kappe **36** nicht abgezogen werden und kann die Karpule **13** nicht mit der Injektionsnadel **20** verbunden werden, bevor der Übertragungsmechanismus vollständig durchgeführt wurde, d.h. bis zum Herausziehen nach der VAC-Hydratisierung.

[0091] Die anderen spezifischen Funktionen von manchen Elementen der Einheit werden in der Beschreibung der ihnen entsprechenden Figuren beschrieben.

[0092] Eine wesentliche Abwandlung von [Fig. 1](#) im Fall der Verwendung für ein Mehrdosensystem vom Typ Injektionsfüller kann die Befestigung von austauschbaren Nadeln am Verschlussende der Hülse **34** sein, das dabei das Ende des Injektionsfüllers verschließt.

[0093] Bei dieser Version kann die Karpule **11** bei dem Herausziehen nach der Reaktivierung herausgezogen und durch einen herkömmlichen Dosierungs- und Injektionsmechanismus ersetzt werden, der mit seinem Behälter an der Hülse **19** oder an ihrem Ende **32** beispielsweise durch Verschraubung befestigt wird. Dieser Behälter des Dosier- und Injektionsmechanismus verschließt nun den Injektionsfüller in seinem distalen Teil.

[0094] Auf dieselbe Weise wie das Vakuum in den Karpulen eine Unversehrtheitskontrolle gewährleistet, kann man die Einheit des Teils des Spritzenkörpers der Vorrichtung unter Vakuum verpacken und

auf diese Weise dieselbe Kontrolle erhalten, und zwar mit dem Vorteil einer thermischen Isolierung und einer besseren Stabilität oder Trägheit. Dieses Vakuum der Verpackung kann beispielsweise höher als das Vakuum in der Karpule **13** sein, um den Ersatz oder eine doppelte Sicherheit für die Dauer der Lagerung zu gewährleisten.

[0095] [Fig. 2](#) zeigt schematisch ein herkömmliches Verfahren zum Füllen der Karpule **11**, die den flüssigen Teil der Formulierung enthält. Der Kolben **23** wurde zuvor eingesetzt und seine Positionierung in dem Rohr der Karpule **11** bestimmt das Rekonstituierungsflüssigkeitsvolumen genau. Dieses Flüssigkeitsvolumen **12** wird in einem herkömmlichen Verfahren zugesetzt, das auf automatischen Maschinen durchgeführt werden kann. Wenn die Karpule bis zu ihrem Hals randvoll gefüllt ist, wird sie gemäß einem ebenfalls gebräuchlichen und automatisierbaren Verfahren durch eine Karpule **22** versiegelt, die beispielsweise eine Membran **21** enthält. Dieses Verfahren, das durch Überfließen ausgeführt werden kann, verhindert das Vorhandensein von Gas im Inneren der versiegelten Karpule.

[0096] [Fig. 3](#) zeigt die Montage der Entleerungsstange **25** an der Karpule **11** beispielsweise durch Aufschrauben auf den Kolben **23**. Dann wird die Fingerauflage **26** an der Glasbasis des Rohrs der Karpule befestigt oder eingeklinkt. Sie kann auf diese Weise jedes Herausziehen des Kolbens **23** und der Stange **25** und die Demontage dieser Stange **25** verhindern. Die auf diese Weise zusammengebaute Einheit kann auf herkömmliche Weise beispielsweise im Autoklav sterilisiert werden.

[0097] [Fig. 4](#) zeigt schematisch einen Vergleich zwischen einer gebräuchlichen Lyophilisierungsflasche und der erfindungsgemäßen Vorrichtung hinsichtlich dessen, was einen Teil der Erfindung bildet, der dem Verfahren zum Lyophilisieren und Verpacken von hinten oder über den distalen Teil entspricht, der der proximalen Seite der Injektion und des Karpulenhalses entgegengesetzt ist. In einer herkömmlichen Flasche A ist der Verschluss **40** mit Löchern und Schlitz versehen, die seine Positionierung auf dem Hals vor der Lyophilisierung und seine Verschiebung durch Druck der Gestelle im Lyophilisator gestatten. Ziel der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es, eine solche Lyophilisierung nicht mehr mit einer gebräuchlichen Flasche vom Typ A, sondern mit einer Standardkarpule **13**, wie sie bei B dargestellt ist, zu gestatten. Zu diesem Zweck ist es, wie wir im Vorstehenden erklärt haben, möglich, einen Stopfen auf dem Hals der Karpule **3** zu verwenden, der in kleinerer Ausführung dem Stopfen **40** der Flasche A gleichwertig ist. In diesem Fall wird der Übertragungsmechanismus oder mindestens ein an dem Kolben **29** befestigtes Riegelement am distalen Ende des Rohrs der Karpule **13** vorpositioniert und

die Lyophilisierung findet über die Öffnung des Halses statt. Diese Lösung entfernt das Lyophilisat von dem Wärmeaustauschgestell und isoliert es partiell durch den Kolben **29**, wodurch das Verfahren erschwert wird. Außerdem erschwert sie die Füllung über den engen Hals und gestattet keine Füllung zu 100%.

[0098] Bei der hier dargestellten Lösung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man insbesondere zur Optimierung und zur Erleichterung der Füllung der Karpule **13** und zur Erleichterung aller Arbeitsgänge zur Zubereitung des Lyophilisats anders vor. Die Karpule wird zuvor mit ihrem Stopfen **27** durch eine Kapsel **28** versiegelt (vgl. [Fig. 1](#)); sie wird mit dem zu lyophilisierenden Präparat über ihre große distale Öffnung gefüllt, und zwar bis zum Boden des Halses. Auf diese Weise ist es möglich, alle Standardkarpulen zu verwenden, um darin eine lyophilisierte Form selbst in kleinsten Mengen zu verpacken, und auch alle möglichen Anordnungen des zukünftigen Lyophilisats vorzunehmen, wie z.B. die Einfüllung von zwei aufeinander folgenden Schichten, entweder weil sie inkompatibel sind oder weil die zweite dazu dient, die Injektionsdosis zu vermeiden. Der Injektionskolben **29** verschließt dann die Kapsel am Ende der Lyophilisierung; im Gegensatz zu den Stopfen **40** ist er nicht mit Leckstellen oder Öffnungen versehen, die ein totes Volumen bedeuten, und ist nicht an der Glasbasis der Karpule **13** vorpositioniert, sondern an einem dieser zur Führung dienenden Karpulenhalter **19** in dieser umgekehrten Stellung. Dieser Karpulenhalter kann vorteilhafterweise der zentrale Teil der Hülse **19** oder des Körpers der Spritze sein. Hierbei besteht der Vorteil, dass man eine vollkommen zylindrische Form, die im Lyophilisator maximal Raum einspart, sowie die vollständige Füllung des Nutzvolumens der Karpule **13** erhält. Die Hülse **19** besitzt in ihrem distalen Teil Zonen zur Verklammerung mit dem Teil **32** des Körpers der Spritze, die hier gleichzeitig zum Halt des Kolbens **29** und zum Öffnen der Karpule während der Lyophilisierung dienen. Der Kolben **29** ist in diesem distalen Teil der Hülse **19** mindestens mit einem Teil des Übertragungsmechanismus, und zwar im vorliegenden Fall dem Riegel **16** und dem unteren Schlüssel **17**, vormontiert. Diese Führung der Hülse **19** dient im vorliegenden Fall bei zusammengebaute Vorrichtung zur Blockierung oder zum Anschlag für die Bewegung der Karpule **13** in dem Körper der Spritze.

[0099] Diese Lyophilisierung von hinten bietet also eine ganze Summe von Vorteilen und ermöglicht gleichzeitig ein Standardverfahren mit einem guten Kontakt mit der Kältequelle.

[0100] [Fig. 5](#) zeigt die Ausführung eines spezifischen Arbeitsgangs der Verpackung einer zu lyophilisierenden Formulierung, der in einer Karpule gemäß einem Verfahren durchgeführt wird, das dem auf

herkömmliche Weise mit einer Flasche vorgenommenen Verfahren gleichwertig ist. Bei A wird die Karpule **13** gewaschen und silikonisiert, bei B wird ihre Kapsel und Membran aufgefaltet, bei C kann sie auf einer Schablone installiert werden, die die Form der Flasche **40** hat, bei D und E werden die Bestandteile der Mischung bequem von der Basis her eingeführt, bei F und G kann man alle Behandlungen ausführen, die der Flasche gleichwertig sind, mit derselben Höhengarantie bis nach außen. Im vorliegenden Fall ist schematisch eine Ultraschallbehandlung dargestellt. Auf dieselbe Weise könnte man die Mischung (Vortex) oder die Suspension vor dem Einfrieren kräftig schütteln.

[0101] [Fig. 6](#) zeigt eine Karpule **13**, die mit der zu lyophilisierenden Mischung gefüllt ist, die zuvor eingefroren wurde oder nicht. Bei A wird diese Karpule **13** in die Hülse **19** eingeführt, die als Halter für sie dient. Bei B wird die Gesamtheit der Arbeitsgänge des Lyophilisierungszyklus auf normale Weise in dem Lyophilisator durchgeführt. Bei C wird nach Beendigung der Lyophilisierung und weiterhin unter Vakuum der Kolben **29** in das Innere des Rohrs der Karpule **13** durch gebräuchlichen Druck in dem Lyophilisator auf dem Riegel **16** eingeführt. In diesem Moment ist das Lyophilisat nach außen vollständig durch die Lippen des Kolbens **29** isoliert, die sich in dichtem Kontakt mit der Wand des Rohrs der Karpule befinden. Bei D wird das Vakuum im Inneren des Lyophilisators aufgehoben, was eine Rückkehr zum atmosphärischen Druck bewirkt. Durch Einwirkung dieses Drucks bewegen sich der Kolben **29** und der Riegel **16** in dem Rohr der Kapsel **19** weiter nach unten und gewährleistet dadurch eine individuelle Sichtkontrolle des Vorhandenseins und der Qualität des Vakuums in der Karpule. Diese Positionierung des Kolbens wird hier durch Abstützung des Riegelarms **16** an der Karpule **13** blockiert. Das auf diese Weise gebildete versiegelte Element bildet nun einen integrierenden Bestandteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0102] [Fig. 7](#) zeigt die Folge der Arbeitsgänge des Zusammenbaus dieser Vorrichtung. Bei A werden auf der Grundlage des Elements D von [Fig. 6](#) die anderen Teile des Übertragungsmechanismus zusammengebaut, und zwar der obere Schlüssel **15**, in dem die Übertragungsnadel **18** vormontiert ist. Dieser obere Schlüssel kann einen Einklinkrand für den Kopf der Karpule **11** besitzen, der um die Nadel herum höher ist, um sie bei ihren Manipulationen zu schützen. Bei B befestigt man beispielsweise durch Verklinden den proximalen Teil oder Stopfen der Hülse **34**, der zuvor die Injektionsnadel **20** und die Kappe **36** einschließt. Bei C befestigt man schließlich den dritten Teil des Körpers der Spritze, und zwar den distalen Teil der Hülse **32**. Dieser Teil des Körpers der Spritze kann dann einzeln verpackt werden und beispielsweise durch Gammabestrahlung nachsterilisiert werden.

[0103] [Fig. 8](#) zeigt die Schritte der Rekonstituierung der in der erfindungsgemäßen Vorrichtung enthaltenen Formulierung. Bei A führt man die Karpule **11** in den Körper der Spritze ein. Bei B aktiviert man die Rekonstituierung durch Druck auf die Entleerungsstange **25**. Der erste Arbeitsgang ist nun das Durchbohren der Scheibe **21** und dann die Füllung der Nadel. Bei C nimmt man mit derselben Geste der Druckausübung auf die Stange schließlich das Durchbohren des Kolbens **29** vor. In diesem Moment wird der Handgriff blockiert und das Präparat rekonstituiert sich automatisch mit der Abwärtsbewegung des Kolbens **23** in dem Rohr der Karpule **11**.

[0104] [Fig. 9](#) zeigt zunächst, ausgehend von dem Schritt C von [Fig. 8](#), bei A die Entsperrung durch Zurückziehen der von der Karpule **11** gebildeten Kolbenstange. Dieser Arbeitsgang wurde oben bei der Funktionsweise des Übertragungsmechanismus beschrieben. Er bringt die Karpule **13** etwas nach hinten bis zu ihrem Anschlag an der Hülse. Man nimmt nun die Kappenabnahme vor, die durch die Freigabe der Kappe **36** auf Höhe ihrer Blockierung **37** möglich gemacht wird und durch leichtes Abziehen von dem Kopf der Injektionskarpule **13** vorgenommen wird. Erst zu diesem Zeitpunkt kann die Injektionskarpule **13** an die Injektionsnadel **20** angeschlossen werden.

[0105] [Fig. 10](#) zeigt schematische die Injektion auf eine vollständig standardgemäße Weise. Da die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Zubereitung gestattet, die keine Entleerung vor der Injektion erfordert, ist es möglich, vor A die Injektion der Nadel **20** vor ihrer Verbindung mit der Karpule **13** vorzunehmen. Dieser Schritt kann auch als direkter Venentest beispielsweise im Fall einer IV- oder IM-Injektion durch Visualisierung einer eventuellen Rückkehr von Blut auf der Seite der inneren Abschrägung der Nadel vor Verbindung mit der Formulierung dienen. Bei B bei Beendigung der Injektion, kann der Mechanismus blockiert werden, um alle weiteren Manipulationen zu verhindern.

[0106] [Fig. 11](#) zeigt eine andere mögliche Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die an Arbeitsgänge unter aseptischer Bedingung (insbesondere an die Füllung) und an kleinere Volumen anpassbar ist. Die Anwendung dieser Vorrichtung erfordert keine aseptische Montage nach Schließung in dem Lyophilisator, da die Vorrichtung und ihre Bestandteile nun nach außen isoliert sind.

[0107] Bei dem erfindungsgemäßen Lyophilisierungsverfahren ist die Lyophilisatkarpule **13** im Inneren der Hülse **19** montiert, die dabei in proximaler Stellung um den Hals der Karpule herum positioniert ist, deren Halter sie bildet, und die an ihrem distalen Ende den Riegel **16** trägt und an einem Ende durch den Kolben **29** und am anderen Ende durch einen Film **15** geschlossen ist, wobei sich im Inneren die

Übertragungsnadel **18** befindet.

[0108] Nach Beendigung der Lyophilisierung wird der Behälter durch den Kolben **29** geschlossen, indem auf den Riegel **16** gedrückt wird, und dank der Führungszonen der Hülse **19** (nicht dargestellt). Die Vorrichtung ist nun durch den Hülsenkopf **27** und die Fingerauflage **33** endgültig verriegelt.

[0109] Die Behandlung der Flüssigkeitskarpule **11** ist ähnlich dem oben ausführlich beschriebenen Beispiel. Zum Zeitpunkt der Verwendung wird die Karpule **11** durch den Film **41** hindurch eingeführt. Sie schließt sich an und entleert die Nadel **18**, bevor der Kolben **29** für die VAC-Rehydratisierung durchbohrt wird.

[0110] Nach Durchführung dieses Arbeitsgangs wird der Riegel **16** entriegelt, indem auf die Zone der Pfeile der Hülse **19** gedrückt wird, was den Bruch der dünnen Wände mit sich bringt und die Verklüftung von zwei Armen, die den Riegel zurückhalten und die Nadel **18** krümmen, so dass sie aus dem Kolben **29** gezogen werden kann. Die Injektionsnadel kann nun an dem Kopf **27** montiert werden und die Injektion kann durch die dem Kolben **29** als Stange dienende Karpule **11** vorgenommen werden.

[0111] [Fig. 12](#) zeigt eine andere Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung, des Verfahrens zur Verpackung einer festen Form von hinten und das Verfahren zu ihrer Rehydratisierung durch den Injektionskolben der Vorrichtung.

[0112] Hierbei wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Lyophilisierung von hinten an den Karpulen **13** vorgenommen, die zuvor verschlossen und in einen unteren Halter (nicht dargestellt) montiert wurden, der an dem oberen Halter (nicht dargestellt) des Kolbens **29** und des Riegels **16** eingerastet ist. Nach Beendigung der Lyophilisierung werden der Kolben **29** und sein Riegel **16** in die Karpule **13** eingeführt. Eine andere bevorzugte Lösung gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren besteht darin, dass diese verrasteten unteren und oberen Halter durch Einzelhalter (**21**) für jede Karpule ersetzt werden. Diese Einzelhalter können nun die Funktion der Schablone bilden, wie sie in [Fig. 5](#) beschrieben wurde. Ferner können diese Halter im Lyophilisator direkt verwendet werden und können die Basis einer mit dem oberen Einzelhalter (**22**) des Kolbens **29** und des Riegels **16** gebildeten Verpackung bilden.

[0113] Nach der Lyophilisierung schließen sich der untere Einzelhalter (**21**) und der obere Einzelhalter (**22**), um im Lyophilisator die Verpackung der Karpule zu bilden.

[0114] Die Flüssigkeitskarpule **11** wird wie oben beschrieben präpariert, sie kann eine Reinigungsstan-

ge aufweisen, aber nicht notwendigerweise eine Fingerauflage. Eine Hülse **43** und eine Kolbenstange **42** können auch Teil der Vorrichtung bilden. Zwei Injektionsnadeln **20** (hier in ihrer Kappe dargestellt) vom Typ Einwegnadeln für Injektionsfüller (beispielsweise Mikro Fine® von Becton Dickinson) sind ebenfalls für ihre Verwendung erforderlich.

[0115] Im Fall der Verwendung dieser Vorrichtung als Eindüsenpritze wird die Karpule **11**, wie in [Fig. 12](#) dargestellt, in die Hülse **19** eingeführt, wird eine Nadel **20** befestigt und wird die Rehydratisierung vorgenommen, indem der Kolben **29** durch den Riegel **16** hindurch durchbohrt wird.

[0116] Die Hülse **19** wird dann von der Karpule **11** getrennt und der Riegel **16** wird mit Hilfe des Ansatzes der Nadel **20** abgeschraubt und dann in die Kappe geworfen. Die Hülse **19** kann seitliche Öffnungen aufweisen, die das Ausrücken der Karpule **11** und ihre Wiederverwendung für die Injektion des in der Karpule **13** rekonstituierten Präparats gestatten, und zwar dank des Zusatzes einer Kolbenstange **42** auf dem Kolben **29** und der zweiten Nadel **20**.

[0117] Im Fall der Verwendung dieser Vorrichtung als Karpule für einen Mehrdoseninjektionsfüller wird die Karpule **11** in den proximalen Teil des Füllers eingeführt, der hier die Hülse **19** darstellen kann, wird eine Nadel **20** daran befestigt und werden die Rehydratisierung und das Zurückziehen des Riegels **16** auf der Karpule **13** wie oben vorgenommen. Die Karpule **13** ersetzt hierbei die Karpule **11** in dem proximalen Teil des Füllers für dessen herkömmliche Verwendung mit Karpulen für Produkte in Lösung.

[0118] [Fig. 13](#) zeigt eine vereinfachte Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung im Fall einer Formulierung, die (in volumen und Zusammensetzung) der des ausführlichen Beispiels gleichwertig ist. Die Vorrichtung kann also mit den gleichen Karpulen **11** für den flüssigen Teil der Formulierung **12** und **13** für den lyophilisierten Teil **14** arbeiten, wie sie in [Fig. 1](#) dargestellt wurden.

[0119] Der wesentliche Unterschied besteht hinsichtlich des Verbindungsriegels **19**, der an den Injektionskolben **29** angeschraubt ist und ein einziges Teil bildet. In diesem Bereich ist vor der Sterilisierung kein Montagearbeitsgang erforderlich. Ferner ist es möglich, die Verpackung vor der Gammabestrahlung zu vermeiden.

[0120] Die Karpule **13** wird vor der Lyophilisierung in der Hülse **91** montiert, die als Führung bei der Schließung des Kolbens **29** dient. Der Spritzenkopf **34** bildet den Ansatz der Nadel **20**. Er kann mit der Kappe **36** dicht auf der Hülse **19** beispielsweise mit Hilfe eines Wulstrings zwischen der Karpule **13** und der Hülse **19** montiert sein.

[0121] In diesem Fall ist keine Verpackung erforderlich und die Vorrichtung ist zwischen der Kappe **36** und dem Verbindungsriegel **16** geschlossen. Die Fingerauflage **33** kann an dem distalen Teil der Hülse **19** eingeklinkt sein.

[0122] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung besteht darin, dass eine Standardnadel **18** vom Typ Einwegnadeln für Injektionsfüller (beispielsweise Mikro Fine® von Becton Dickinson) auf dem Schraubengewinde der die Flüssigkeitskarpule **11** enthaltenden Hülse oder, wie hier dargestellt, nur auf dem Schraubgewinde **44**, das an der Karpule **11** fest verbunden angebracht ist, befestigt wird. Die Einheit wird nun in den Verbindungsriegel **16** und dann durch den Kolben **29** eingeführt, indem auf die Entleerungsstange **25** gedrückt wird. Nach VAC-Rehydratisierung wird die Karpule **11** durch Ausschrauben mit der Übertragungsnadel **18** und dem Riegel **16** zurückgezogen; eine andere Lösung besteht darin, dass der Haltearm des Riegels an der Karpule so verlängert wird, dass die Arme des Verbindungsriegels **19** auf seiner Höhe erst nach Verschwinden der Nadel in diesen Riegel eingeklinkt werden. Die Einheit Karpule – Verbindungsriegel wird nun vom Kolben **29** abgeschraubt. Eine Kolbenstange, die die Kappe **36** sein kann, ist an dem Kolben für die Durchführung der Injektion befestigt.

Die wichtigsten bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung

[0123] Die Erfindung betrifft zunächst eine Vorrichtung vom Typ Spritze, wie sie im Anspruch 1 definiert ist.

[0124] Gemäß bevorzugter Abwandlungen der Erfindung kann diese Vorrichtung zusätzlich eines der folgenden ergänzenden Merkmale aufweisen:

1. die Flüssigkeit und der nichtflüssige Teil sind im Inneren von herkömmlichen Injektionsbehältern verpackt;
2. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 1 und ist außerdem eine Eindosenspritze oder eine Mehrdosespritze vom Typ Injektionsfüller;
3. die Übertragung bei der Rekonstituierung wird durch eine Spitze, einen Kanal, ein Rohr oder eine hohle Übertragungsnadel durchgeführt, die, der bzw. das in den Kolben eingeführt wird;
4. der Kolben besitzt einen Mechanismus zur Blockierung an dem Behälter, der sein Eindringen vor und während der Rekonstituierung des Präparats verhindert, wobei der Blockiermechanismus wahlweise auch der Verbinder des flüssigen Teils an dem Behälter der Spritze sein kann;
5. diese Vorrichtung besitzt das oben beschriebene Merkmal 4 und der Blockiermechanismus ist auf den Kolben aufgeschraubt;
6. die Vorrichtung besitzt die Merkmale 4 oder 5 und der Blockiermechanismus kann vorzugswei-

se nach der Rekonstituierung des Präparats deaktiviert werden;

7. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 6 und die Deaktivierung des Blockiermechanismus entspricht ferner dem Zurückziehen des Übertragungselements vom Kolben;

8. der flüssige Teil befindet sich in einem Behälter, der zur Aktivierung der Übertragung in den Behälter der Spritze durch den Blockiermechanismus hindurch dient;

9. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 8, wobei der Behälter dann außerdem als Injektionsstange für den Kolben dient;

10. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 9, wobei die gebräuchlichen Behälter Glaskarpulen sind;

11. die Vorrichtung ist in einem Behälter verpackt, dessen Kolben durch eine kurze Stange aktiviert wird, die die Initiierung der Bewegung des Kolbens und der Entleerung des Übertragungselements vor der Injektion in den Behälter des nichtflüssigen Teils gestattet;

12. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 11, wobei der Behälter für die Flüssigkeit außerdem mit einem Ende versehen ist, das seine Verschließung durch den Daumen der Hand verhindert;

13. der nichtflüssige Teil im Behälter wird unter Vakuum verpackt;

14. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 13, wobei der flüssige Teil in dem zweiten Behälter außerdem automatisch durch sein Volumen das rekonstituierte Volumen des Präparats steuert;

15. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 13 oder das Merkmal 14, wobei die Rekonstituierung des Präparats automatisch vorgenommen wird, indem auf den zweiten Behälter gedrückt wird;

16. die Vorrichtung, die gegebenenfalls eines oder mehrere aus den Merkmalen 1 bis 15 ausgewählte Merkmale besitzt, bildet eine Eindoseninjektionsspritze;

17. die Vorrichtung, die gegebenenfalls eines oder mehrere aus den Merkmalen 1 bis 14 ausgewählte Merkmale besitzt, bildet eine Mehrdosespritze vom Typ Injektionsfüller;

18. die Vorrichtung besitzt das Merkmal 17, wobei der zweite Behälter nach der Rekonstituierung herausgezogen wird und durch den Dosiermechanismus ersetzt wird;

19. mindestens der Behälter der Vorrichtung, der den nichtflüssigen Teil enthält, wird dann unter Vakuum verpackt;

20. die Injektionsnadel ist vorbefestigt und ihre Kappe ist vor der Rekonstituierung des Präparats durch einen Blockiermechanismus blockiert.

[0125] Gemäß einer besonderen Abwandlung der Erfindung besitzt der Kolben ein hohles Übertragungselement und einen Mechanismus zur Blockierung auf dem Behälter. Dieser Blockiermechanismus ist vorzugsweise hohl und enthält das Übertragungselement.

[0126] Das Übertragungselement kann beispielsweise eine Nadel, eine Spitze, ein Kanal oder ein Rohr sein. Vorzugsweise handelt es sich um eine Nadel.

[0127] Die Erfindung betrifft ferner ein Verpackungsverfahren nach Anspruch 13.

[0128] Gemäß bevorzugten Abwandlungen der Erfindung kann dieses Verfahren zusätzlich mindestens eines der folgenden ergänzenden Merkmale besitzen:

- a) der zylindrische Behälter wird zuvor in einen Halter eingeführt, an dem der Kolben zuvor positioniert wird, was auf diese Weise eine Öffnung des Behälters nach außen durch den Halter hindurch gestattet, wobei der Kolben dann in den Behälter durch Druck und durch Bewegung in dem Halter, der ihm zur Führung dient, eingeführt wird;
- b) das Verfahren besitzt das Merkmal a), wobei der Kolben dann in dem Behälter durch den umgebenden Druck endgültig positioniert wird, der auf diese Weise eine Verpackungssteuerung gestattet;
- c) das Verfahren besitzt das Merkmal a) oder b), wobei der Halter dann einen integrierenden Teil der endgültigen Vorrichtung bildet;
- d) die zu verpackenden Elemente sind eine Mischung, die zuvor in dem Behälter sehr stark geschüttelt wurde;
- e) das Verfahren besitzt die Merkmale a) und b), wobei die Elemente getrennt als Schicht in den Behälter vor der Lyophilisierung eingeführt und eingefroren werden;
- f) der zylindrische Behälter wird zuvor in einen Halter eingeführt und der Kolben in einem anderen Halter blockiert, was auf diese Weise eine Öffnung des Behälters zwischen den beiden Haltern nach außen gestattet, wobei der Kolben dann in den Behälter durch Druck und durch Annäherung der beiden Halter eingeführt wird;
- g) das Verfahren besitzt das Merkmal f), wobei die Halter außerdem nach dieser Annäherung luftdicht geschlossen werden und die Verpackung des zylindrischen Behälters bilden.

[0129] Alle im Vorstehenden dargestellten Abwandlungen stellen nur einen Teil der Ausführungen dar, die dem Fachmann durch die vorliegende Beschreibung zur Verfügung gestellt werden, und können die Reichweite der vorliegenden Erfindung nicht begrenzen. Der Fachmann kann natürlich die ihm hier gegebene Lehre an seine spezifischen Anforderungen anpassen.

Patentansprüche

1. Vorrichtung vom Typ Spritze, die durch einen Kolben betätigt wird, zur Rekonstituierung eines Präparats in Lösung, in Suspension oder in Dispersion in

einer Flüssigkeit im Inneren eines proximalen Behälters (13), der an einem Ende durch ein feststehendes Element (27) und am anderen Ende durch einen Kolben (29) geschlossen ist und einen Teil des Körpers dieser Spritze bildet, wobei diese Vorrichtung umfasst:

- eine Karpule, die den proximalen Behälter (13) bildet und einen nicht flüssigen Teil (14), im vorliegenden Fall das Lyophilisat dieses Präparats, enthält, das zuvor unter Vakuum im Inneren dieses proximalen Behälters (13) der Spritze verpackt wurde;
- eine Karpule, die einen flüssigen Teil (12) des Präparats enthaltenden distalen Behälter (11) bildet und zuvor von dem proximalen Behälter und der Spritze getrennt ist;
- den Kolben (29), der einen inneren Schraubengang (30) oder jede andere Art von Befestigung umfasst, die ihn mit dem Teil eines Riegels (16) fest verbinden kann, der einen Mechanismus zur Blockierung an dem proximalen Behälter (13) bildet;
- den Riegel (16), der an einem Ende Stützarme umfasst, die auf einer Basis eines distalen Endes der den proximalen Behälter bildenden Karpule (13) in der Verriegelungsstellung aufliegen können, wobei sie verhindern, dass das Vakuum in der Karpule (13) den Kolben vor und während der Rekonstituierung zum Boden mitnimmt, so dass die Rekonstituierung des Präparats durch Übertragung dieses flüssigen Teils (12) durch den Kolben (29) des Behälters (13) hindurch mit Hilfe eines in den Kolben (29) eingeführten hohlen Übertragungselements (18) durchgeführt wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der den Blockiermechanismus (16) bildende Riegel hohl ist und das Übertragungselement (18) enthält.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Blockiermechanismus (16) bei der Auszugsbewegung der Einheit der den distalen Behälter (11) bildenden Karpule nach hinten deaktiviert werden kann.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Deaktivierung des den Blockiermechanismus (16) bildenden Riegels durch die Rückbewegung der Karpule (11) nach hinten erzeugt wird, die den Riegel (16) über einen unteren Schlüssel (17) freigibt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Freigabe des Riegels (16) den die Injektion gestattenden Übertragungsmechanismus (18) blockiert.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Übertragungselement eine Nadel (18) ist.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der flüssige Teil (12) in einer einen distalen Behälter (11) bildenden Karpule enthalten ist, die dazu dient, die Übertragung in den proximalen Behälter (13) der Spritze durch den Blockiermechanismus (16) hindurch zu aktivieren.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
– der flüssige Teil (12) und der nicht flüssige Teil (14) im Inneren von herkömmlichen Injektionsbehältern (11, 13) verpackt sind; und
– die Vorrichtung eine Einzeldosen- oder Mehrdosen-Spritze vom Typ Injektionsfüller ist.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der nicht flüssige Teil (14), der in der den proximalen Behälter (13) bildenden Karpule enthalten ist, unter Vakuum verpackt ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der flüssige Teil (12) in der den distalen Behälter (11) bildenden Karpule außerdem automatisch durch sein Volumen das rekonstituierte Volumen des Präparats steuert.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Rekonstituierung des Präparats automatisch vorgenommen wird, indem auf die den distalen Behälter (11) bildende Karpule gedrückt wird.

12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Injektionsnadel (20) vorbefestigt ist und ihre Kappe (36) vor der Rekonstituierung des Präparats durch einen Blockiermechanismus (37) blockiert ist.

13. Verfahren zur Verpackung unter Vakuum im Inneren einer Karpule, die einen proximalen Behälter (13) bildet, der auf einer Seite durch einen Injektionskolben (29), der in seiner Bewegung in dem proximalen Behälter (13) blockiert ist, geschlossen ist, wobei die zu verpackenden nicht flüssigen Teile (14) in das Innere des proximalen Behälters (13) auf der Seite des Injektionskolbens (29) eingeführt werden und eine Lyophilisierung vorgenommen wird, bevor der proximale Behälter (13) durch den Kolben (23) geschlossen wird, wobei dieser Behälter (13) auf der anderen Seite zuvor geschlossen wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben (29) dann in dem proximalen Behälter (13) durch den Umgebungsdruck endgültig positioniert wird, was auf diese Weise eine Verpackungskontrolle gestattet.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, da-

durch gekennzeichnet, dass die zu verpackenden nicht flüssigen Teile (14) getrennt als Schicht in den proximalen Behälter (13) vor der Lyophilisierung eingeführt und eingefroren werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass
– der proximale Behälter (13) zuvor in einen Halter (19) eingeführt wird, auf dem der Kolben (29) zuvor positioniert wird, wodurch auf diese Weise eine Öffnung des proximalen Behälters (13) durch diesen Halter (19) hindurch nach außen gestattet wird; und
– dieser Kolben (29) dann (13) durch Druck und durch Bewegung in dem Halter (19), der zu seiner Führung dient, in den proximalen Behälter eingeführt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass
– der proximale Behälter (13) zuvor in einen Halter (19) eingeführt und der Kolben (29) in einem anderen Halter (19) blockiert wird, der so eine Öffnung des Behälters zwischen den beiden Haltern (19) nach außen gestattet; und
– der Kolben (29) dann in den proximalen Behälter (13) durch Druck und durch Annäherung der beiden Halter (19) eingeführt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Halter (19) dann einen Teil einer Injektionsspritzenvorrichtung und ihrer Verpackung bilden.

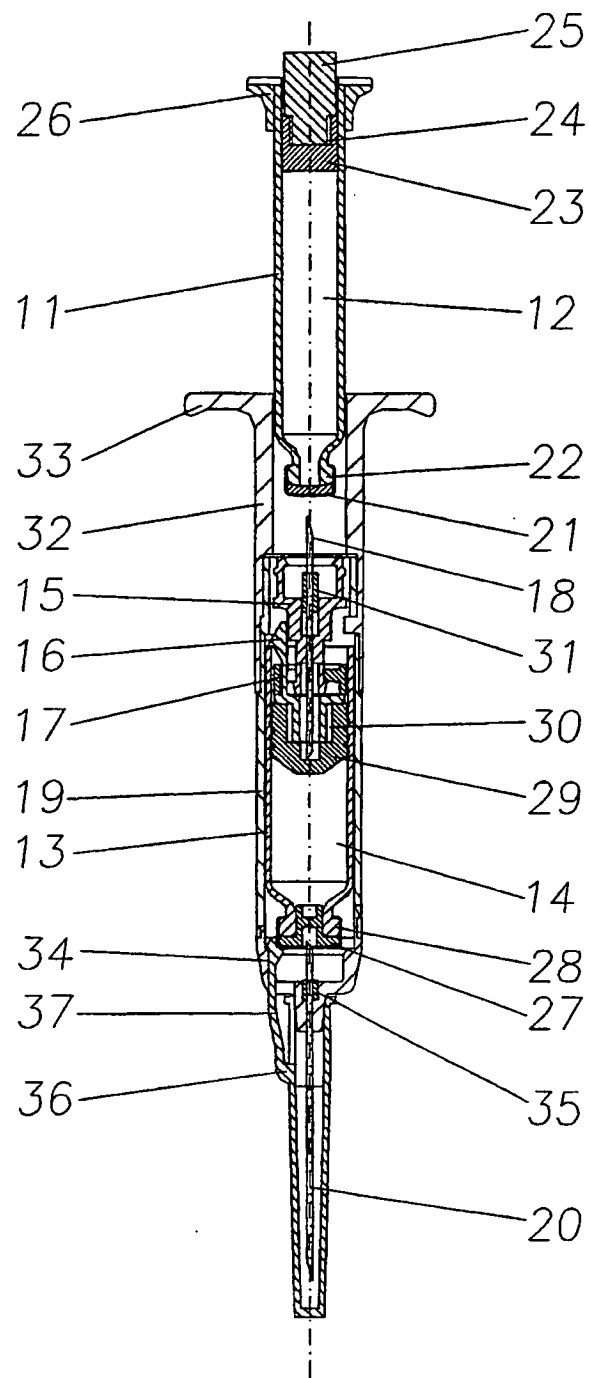
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die zu verpackenden nicht flüssigen Teile (14) eine Mischung sind, die zuvor in dem Behälter sehr kräftig geschüttelt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der zylindrische Behälter zuvor in einen Halter (19) eingeführt und der Kolben (29) in einem anderen Halter (19) blockiert wird, der so eine Öffnung des Behälters nach außen zwischen den beiden Haltern (19) gestattet, wobei der Kolben dann durch Druck und durch Annäherung der beiden Halter (19) in den Behälter eingeführt wird.

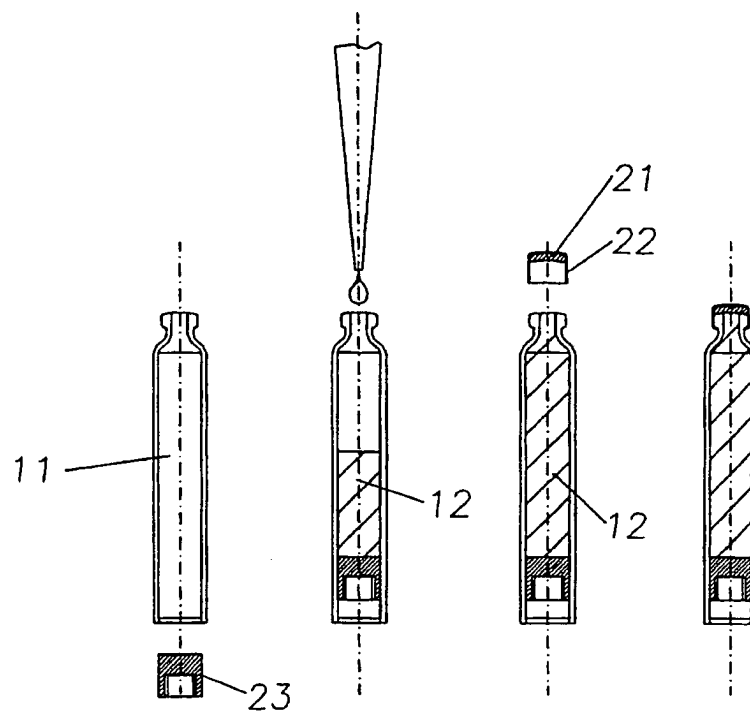
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Halter (19) außerdem nach Annäherung luftdicht geschlossen sind und die Verpackung des proximalen Behälters (13) bilden.

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

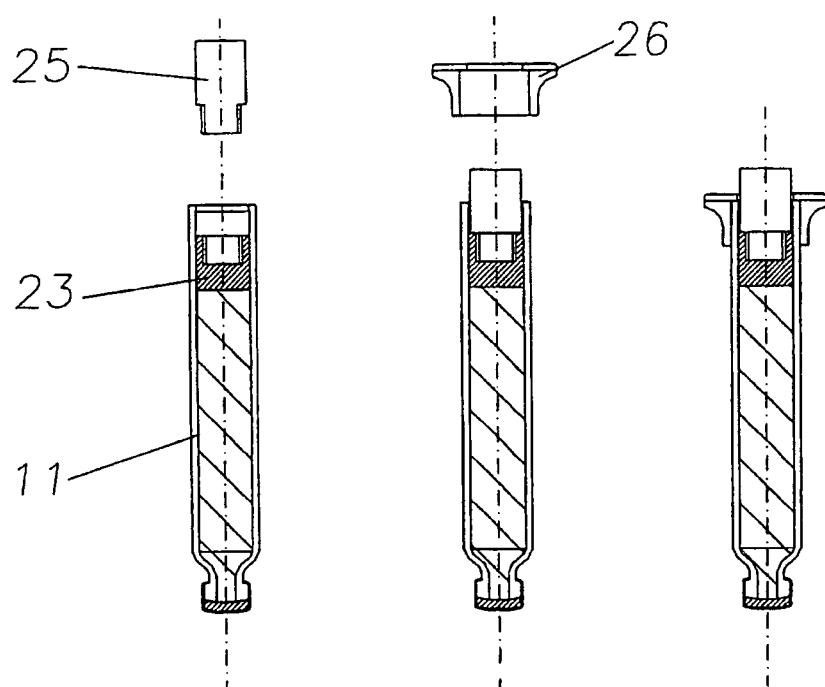
Anhängende Zeichnungen



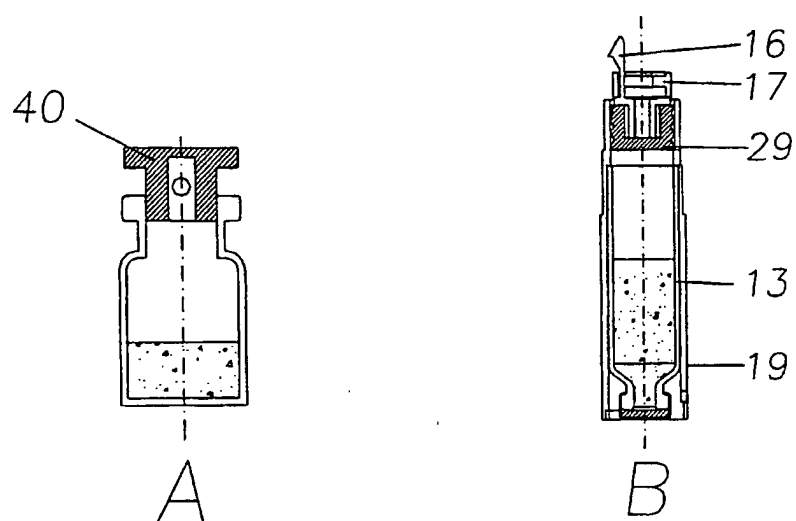
FIGUR 1



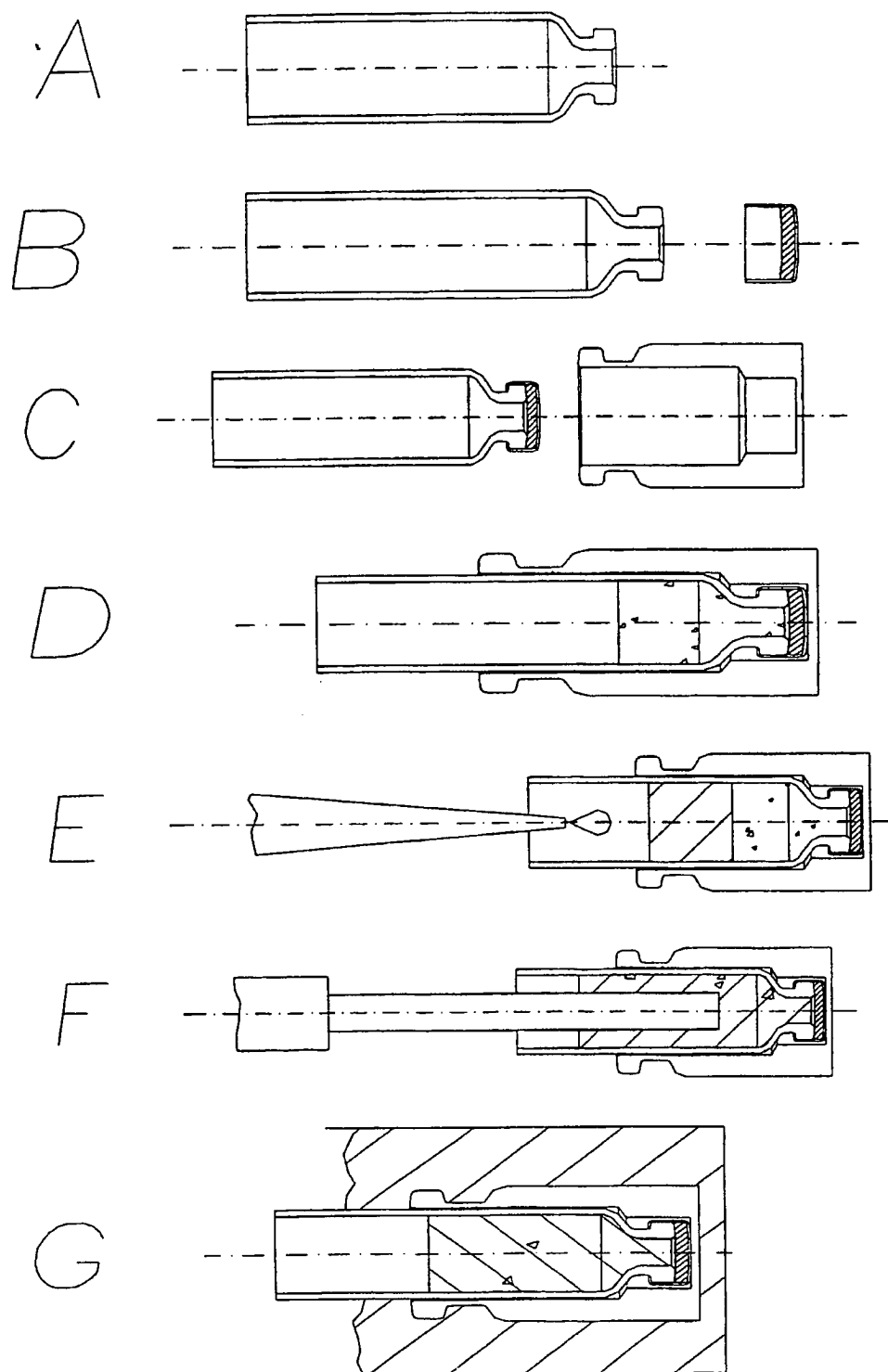
FIGUR 2



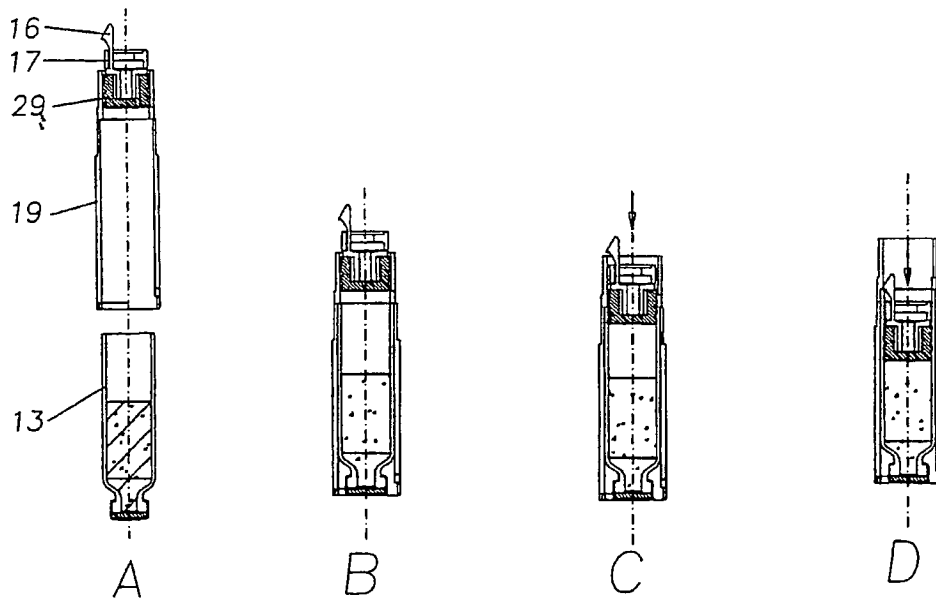
FIGUR 3



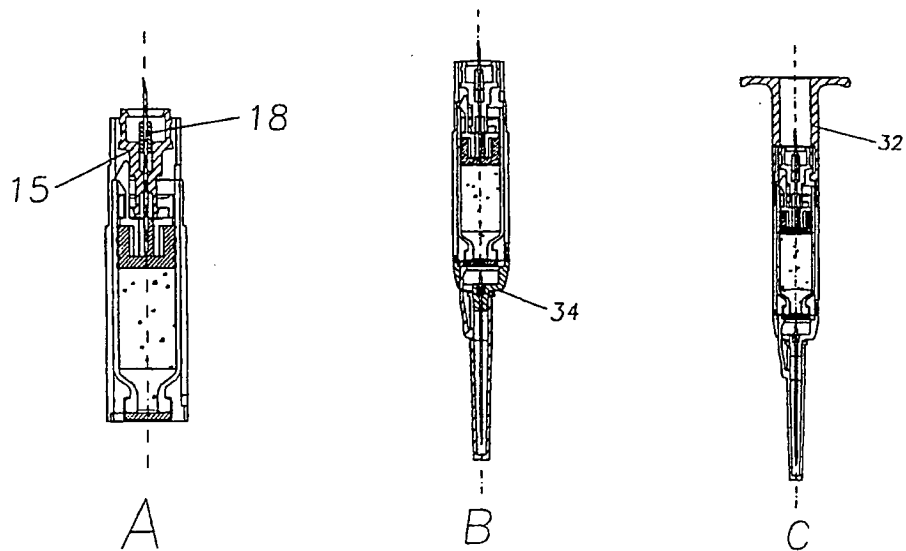
FIGUR 4



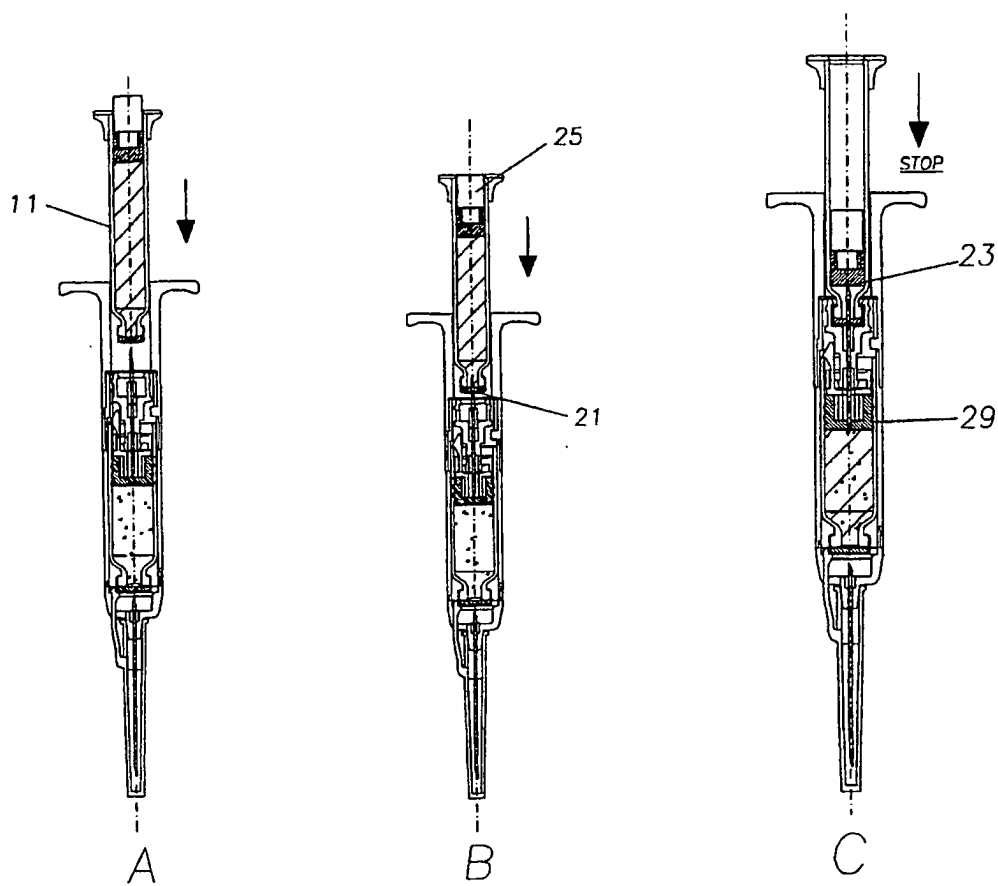
FIGUR 5



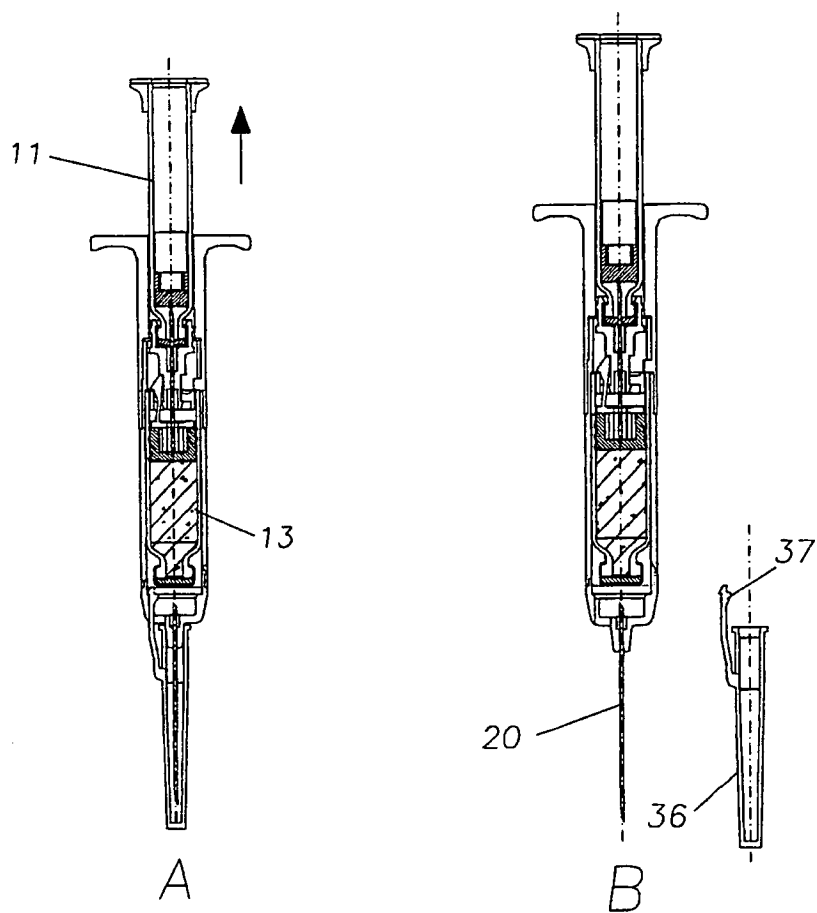
FIGUR 6



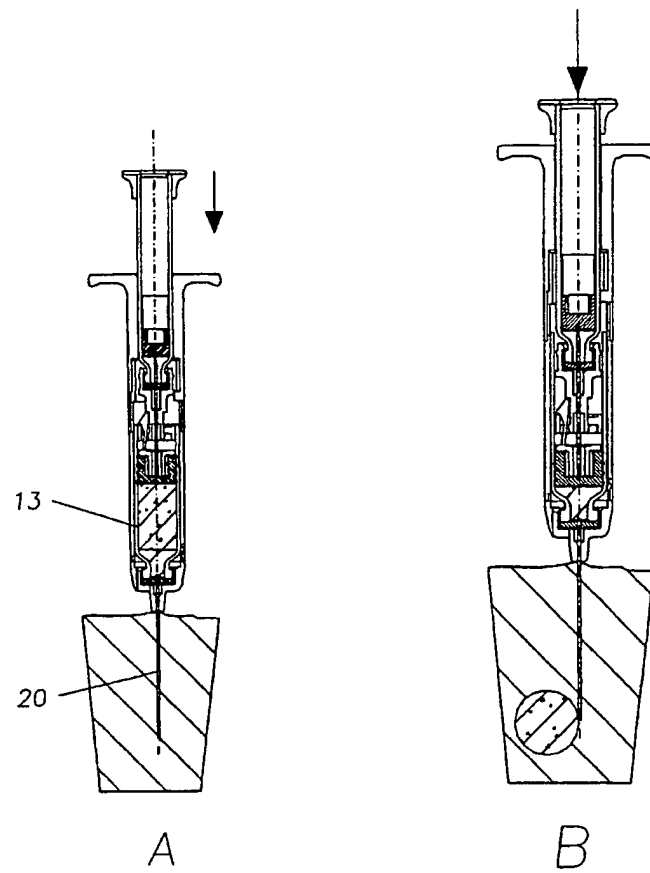
FIGUR 7



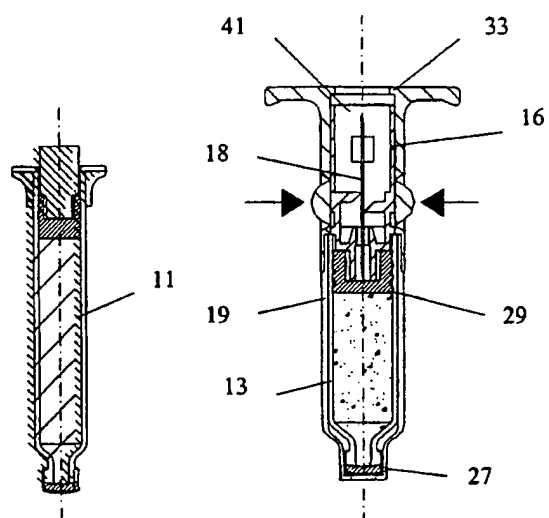
FIGUR 8



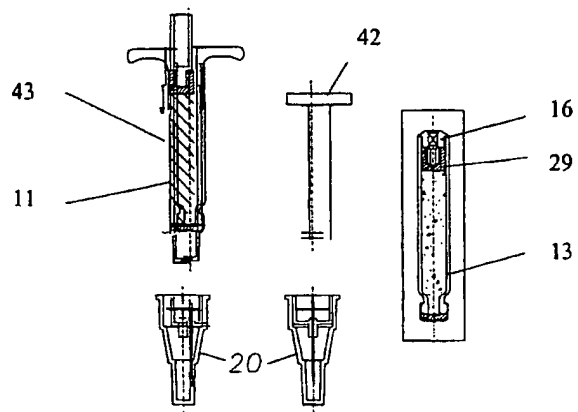
FIGUR 9



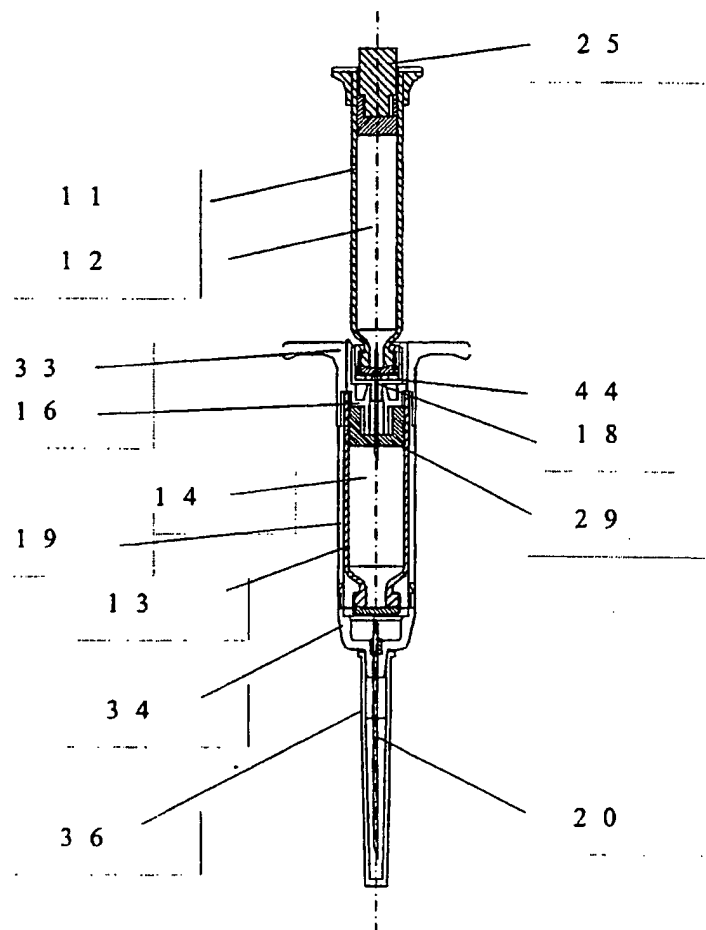
FIGUR 10



FIGUR 11



FIGUR 12



FIGUR 13